

PCT

世界知识产权组织  
国际局



按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

<p>(51) 国际专利分类号<sup>6</sup>: A61K 31/195, 38/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国际公布号: WO99/55325 (43) 国际公布日: 1999年11月4日(04.11.1999)</p>
<p>(21) 国际申请号: PCT/CN99/00059 (22) 国际申请日: 1999年4月26日(26.04.1999) (30) 优先权: 98108105.3 1998年4月26日(26.04.1998) CN (71)(72) 发明人/申请人: 曾忠铭(ZENG, Zhongming) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南头南山区人民医院, 邮政编码:518052, Guangdong (CN). (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号8层, 邮政编码:100037, Beijing (CN).</p>		<p>(81) 指定国: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)  本国际公布: 包括国际检索报告。</p>
<p>(54) Title: <u>DRUGS FOR REDUCING VAGINAL ACIDITY AND TREATMENT OF VAGINITIS, AND THE USE THEREOF</u> (54) 发明名称: 减弱阴道酸度及治疗阴道炎的药物及其用途 (57) Abstract The present invention relates to drugs for reducing vaginal acidity, treatment of abnormal enhancement of vaginal acidity, and high acidity vaginitis associated with abnormal enhancement of vaginal acidity, especially for treatment of fungal vaginitis, comprising one or more of ingredients as follows: amino acids, physiologically acceptable salts of amino acids, oligopeptides and polypeptides. The present invention also relates to the use of the said amino acids, oligopeptides and polypeptides according to the invention, as active ingredients or auxiliaries, on preparing drugs for reducing vaginal acidity, treatment of abnormal enhancement of vaginal acidity, and high acidity vaginitis associated with abnormal enhancement of vaginal acidity, especially for treatment of fungal vaginitis; and the use thereof as nutriment for vaginal mucuous membranes on preparing vaginal topical drugs. It also relates to methods for reducing vaginal acidity, treatment of abnormal enhancement of vaginal acidity, and high acidity vaginitis associated with abnormal enhancement of vaginal acidity, especially for treatment of fungal vaginitis.</p>		

## (57) 摘要

本发明涉及一种减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、以及与阴道酸度异常增强相关的高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎的药物，其中含有一种或多种下列成分：氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽；本发明还涉及特定的氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽作为活性成分或辅料在制备减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎的药物中的用途、特别是在制备阴道局部用抗真菌药物中的用途，以及作为阴道粘膜细胞营养因子在制备阴道局部用药物中的用途；本发明还特别涉及减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、以及与阴道酸度异常增强相关的高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎的方法。

## 以下内容仅供参考

在按照PCT所公布的国际申请小册子首页上所采用的PCT成员国国家代码如下：

AE 阿拉伯联合酋长国	DK 丹麦	KP 朝鲜民主主义人民共和国	PT 葡萄牙
AL 阿尔巴尼亚	DM 多米尼加	KR 韩国	RO 罗马尼亚
AM 亚美尼亚	EE 爱沙尼亚	KZ 哈萨克斯坦	RU 俄罗斯联邦
AT 奥地利	ES 西班牙	LC 圣卢西亚	SD 苏丹
AU 澳大利亚	FI 芬兰	LI 列支敦士登	SE 瑞典
AZ 阿塞拜疆	FR 法国	LK 斯里兰卡	SG 新加坡
BA 波斯尼亚-黑塞哥维那	GA 加蓬	LR 利比里亚	SI 斯洛文尼亚
BB 巴巴多斯	GB 英国	LS 莱索托	SK 斯洛伐克
BE 比利时	GD 格拉纳达	LT 立陶宛	SL 塞拉利昂
BF 布基纳法索	GE 格鲁吉亚	LU 卢森堡	SN 塞内加尔
BG 保加利亚	GH 加纳	LV 拉托维亚	SZ 斯威士兰
BJ 贝宁	GM 冈比亚	MA 摩洛哥	TD 乍得
BR 巴西	GN 几内亚	MC 摩纳哥	TG 多哥
BY 白俄罗斯	GR 希腊	MD 摩尔多瓦共和国	TJ 塔吉克斯坦
CA 加拿大	GW 几内亚比绍	MG 马达加斯加	TM 土库曼斯坦
CF 中非共和国	HR 克罗地亚	MK 前南斯拉夫马其顿共和国	TR 土耳其
CG 刚果	HU 匈牙利	ML 马里	TT 特立尼达和多巴哥
CH 瑞士	ID 印度尼西亚	MN 蒙古	TZ 坦桑尼亚
CI 科特迪瓦	IE 爱尔兰	MR 毛里塔尼亚	UA 乌克兰
CM 喀麦隆	IL 以色列	MW 马拉维	UG 乌干达
CN 中国	IN 印度	MX 墨西哥	US 美国
CR 哥斯达黎加	IS 冰岛	NE 尼日尔	UZ 乌兹别克斯坦
CU 古巴	IT 意大利	NL 荷兰	VN 越南
CY 塞浦路斯	JP 日本	NO 挪威	YU 南斯拉夫
CZ 捷克共和国	KE 肯尼亚	NZ 新西兰	ZA 南非
DE 德国	KG 吉尔吉斯斯坦	PL 波兰	ZW 津巴布韦

## 减弱阴道酸度及治疗阴道炎的药物及其用途

### 技术领域

本发明涉及一种减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、以及与阴道酸度异常增强相关的高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎的药物，其中含有一种或多种下列成分：氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽；本发明还涉及特定的氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽作为活性成分或辅料在制备减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎的药物中的用途、特别是在制备阴道局部用抗真菌药物中的用途，以及作为阴道粘膜细胞营养因子在制备阴道局部用药物中的用途；本发明还特别涉及减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、以及与阴道酸度异常增强相关的高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎的方法。

### 背景技术

真菌性阴道炎是女性常见阴道疾病之一，其发病率高、根治较难。在美国约 75 % 以上的女性一生中至少患过一次真菌性阴道炎，约 5 % 的成年妇女患有反复发作性、难治性真菌性阴道感染。参见 JACK D. SOBEL, MD. *Candidal Vulvovaginitis*. 临床妇产科学 (Clinical Obstetrics and Gynecology) 1993 年 Vol. 36(1): 153-165。临床上主要表现为外阴瘙痒、疼痛、白带增多、性交痛、排尿痛等，对女性健康与生活质量危害极大。

真菌性阴道炎的治疗，目前主要是用各种抗真菌药物直接抑制或杀死真菌，常用药物包括酮康唑、氟康唑、制霉菌素、克霉唑等等，阴道局部用药或口服给药。但大多数阴道局部用抗真菌药剂中均含有淀粉和/或乳糖等做辅料成分，如做为赋形剂。本发明人发现，淀粉、乳糖等糖类物质可显著地促进阴道细菌产酸、增强阴道

酸度，反而有利于阴道中真菌生长，因而药剂中的淀粉和/或乳糖对治疗阴道的真菌感染极为不利。

而且目前单纯抗真菌药物治疗的疗效还不很理想，如常用的制霉菌素疗效一般为 75 - 80 %，咪唑类抗真菌药如酮康唑、曲康唑、氟康唑等的疗效稍好一些，可达 85 - 90 % (参见 JACK D. SOBEL 的上述文献)，但很多病人常常在停药后复发，或在下一个月经周期复发，极难根治。

本发明的目的是提供减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎和真菌性阴道炎的药物，以及使用该药物治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎的方法。

为了寻求一种治疗真菌性阴道炎的、疗效好、成分简单易于制备、使用方便的药物，本发明人进行了广泛的研究。对临床上诊断为真菌性阴道外阴炎的病人阴道分泌物直接用显微镜检查，结果在很多病例的阴道分泌物中都未能查找到真菌，因而其临床病征与真菌感染之间的直接因果关系实际上很难得到肯定。进一步研究后令人惊异地发现，这些病例的阴道酸度异常增强 (阴道 pH 值 < 4.0)，且发现单纯的高酸度本身即可刺激损伤阴道粘膜、引起阴道炎，从而确认这部分病例实际上与阴道酸度异常增强有更为直接的联系，本发明人将这类病例称为“高酸性阴道炎”。本发明人还发现“高酸性阴道炎”与真菌性阴道外阴炎关系密切，很多真菌性阴道炎都合并有高酸性阴道炎，这也是单纯用抗真菌药物难于根治反复发作性、顽固性真菌性阴道炎的重要原因之一。上述发现具有非常重要的意义，正是基于上述发现，本发明人提出了治疗真菌性阴道炎的新理论，即：纠正阴道异常增强的酸度对于反复发作性、顽固性真菌性阴道炎的治疗具有与抗真菌药物治疗同等重要的意义，这也是进一步提高治疗真菌性阴道炎疗效的关键所在。本发明人曾对

确诊为真菌性阴道炎的病例单纯用本发明药物纠正其异常增强的阴道酸度、而未用任何抗真菌药物，就使真菌感染在阴道异常高酸度得到纠正后即自行治愈，这在以往是不可想象的。

临床上用碳酸氢钠溶液冲洗阴道对真菌性阴道炎进行辅助治疗，其机理也不是通常所认为的、通过碳酸氢钠溶液改变阴道微环境、抑制真菌生长起作用，而主要是碳酸氢钠暂时减弱阴道酸度的结果。这种治疗方法不能减少阴道中酸的生成，效果维持时间短，因而用药后数小时阴道又成为高酸度状态。

美国专利 US4804674 公开了一种提高精子活力的方法，其中使用了具有增强精子活力作用的氨基酸和/或氨基酸盐，主要是天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、和天冬氨酸精氨酸。但该专利没有提及氨基酸、寡肽、多肽等能调节阴道细菌代谢、减少阴道中酸的产生，没有提及通过调节阴道细菌代谢的方法来减弱阴道酸度，没有提及阴道酸度异常增强与真菌性阴道炎的关系，也没有提及用氨基酸、寡肽、多肽来治疗阴道酸度异常增强和高酸性阴道炎、真菌性阴道炎。

美国专利 US4937234 公开了一种中性的葡萄糖酸盐药物制剂，其中以葡萄糖酸锌为有效杀菌成分。该专利药物制剂还使用了丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸和/或组氨酸等氨基酸做为辅料成分，其中主要用了赖氨酸，如该专利说明书实施例 1 - 12 所述，强调氨基酸成分可调节、改变药剂的酸度使之成为中性，从而使药剂的刺激性得以减小且锌剂的杀菌作用也得到增强，该专利尤其强调其药剂可用于对酸极为敏感的新生儿、老人、以及眼、鼻和阴道等，用于治疗尿布疹、皮肤干燥、阴道炎。虽在此提及用于治疗阴道炎，却未具体指明所治疗的阴道炎的种类，而不同种类的阴

道炎如细菌性阴道炎与真菌性阴道炎其治疗方法和治疗药物完全不同,更无资料或数据显示或提示当单独使用赖氨酸时是否对阴道炎亦有疗效,而本发明人发现,赖氨酸易在阴道中经细菌代谢转化为毒性物质尸胺,因而不宜大量施用于阴道内、尤其不可单独施用于阴道内。此外,该专利没有提及氨基酸、寡肽、多肽等能调节细菌代谢、减少阴道中酸的产生、减弱阴道的酸度,没有提及阴道酸度异常增强与真菌性阴道炎的关系,也没有提及单独用氨基酸和/或氨基酸盐、寡肽、多肽等即可治疗真菌性阴道炎、以及治疗阴道酸度异常增强和高酸性阴道炎等。

### 发明内容

为了寻求一种能有效减弱阴道酸度的药物,本发明人进行了更深入广泛的研究。结果令人惊奇地发现,氨基酸、氨基酸盐、寡肽、多肽等物质能改变阴道中细菌的代谢过程,减少阴道中酸性物质的产生,可用于减弱阴道酸度且其疗效较直接用碱性物质的治疗效果更为持久。基于这一发现,通过进一步的研究,本发明人完成了本发明。

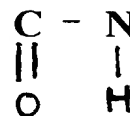
本发明提供一种减弱阴道酸度的药物,其特征在于其中含有一种或多种下列组分:氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽;可选择性地含有可药用的碱性物质;还可选择性地含有有效量的抗真菌药物;以及一种或多种药用载体。

在本发明中,其中所述寡肽、多肽可用如下化学通式表示:

寡肽:  $A_n, n=1, 2, /....., 10;$

多肽:  $A_m, m=11, 12, ....., 100;$

上述通式中 A 代表肽链中的氨基酸残基, n, m 分别为寡肽、多肽分子中的氨基酸残基数, 氨基酸残基之间以肽键 ( - C - N ) 相连。



除非特别指明，本文中所述氨基酸均包含其相应的氨基酸盐。根据本发明，所述药物中的氨基酸是指多种氨基酸的配伍、组合物，尤其是选自下组的氨基酸的组合物：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸、精氨酸、色氨酸、组氨酸；特别优选的为选自下组的氨基酸的组合物：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸。本发明中所述的生理上可接受的氨基酸盐为氨基酸的钠盐、钾盐、镁盐、钙盐或其它类型的氨基酸盐，优选为钠盐。

除甘氨酸外本发明所述氨基酸均为 L 型  $\alpha$  氨基酸。氨基酸、寡肽、多肽可为各种蛋白质（例如肌纤维蛋白、血红蛋白、酪蛋白）在蛋白酶（如胃蛋白酶、胰蛋白酶、微生物蛋白酶）、或酸、碱催化下不同程度水解的产物如胰蛋白胨、多肽、胨等，或来自富含氨基酸、寡肽、多肽等物质的微生物发酵产品如酵母浸出物、乳酸菌浸出物等，也可使用市售的各种氨基酸及肽类试剂。使用时以多种氨基酸和/或其盐尤其是优选的氨基酸或其盐配伍、混合使用为佳，或氨基酸和/或其盐与寡肽、多肽配伍混合使用。也可直接使用含氨基酸、寡肽、多肽丰富的酵母浸出物、胰蛋白胨、多肽、胨等。

但本发明药物亦可只含少数种类的氨基酸和/或氨基酸盐，尤其是选自下组的氨基酸和/或氨基酸盐：谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸；只含一、二种氨基酸钠盐的本发明药物亦能实现部分本发明目的。

根据本发明，本发明药物的剂型可为例如洗剂、滴剂、气雾剂、

混悬剂、乳剂、片剂、泡腾片剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、软膏剂、微囊剂、缓释剂型、或任何其它可接受的阴道局部用药物剂型。本领域技术人员可以按照药剂领域常规的方法将氨基酸、寡肽、多肽以及其它有效成分与一种或多种药用载体混合制成本发明所述制剂。本发明药物的优选剂型为粘性胶体溶液剂型；优选的粘性辅料基质为黄原胶 (Xanthan Gum)，其浓度范围为 1.0 - 2.5%。黄原胶粘性高，且对温度、酸碱变化稳定，能使药物中的有效成分与阴道粘膜比较均匀地接触、并停留较长时间，从而发挥调整阴道酸度的作用。

根据本发明药物的不同药物剂型，其氨基酸的总含量可在很宽范围内变化，优选为 30 - 350mmol/L，特别优选的氨基酸总含量为 80 - 200mmol/L；当还含有寡肽、多肽等组分时，氨基酸、寡肽、多肽等各种组分的总含量也可在很宽范围内变化，如 0.5-15.0%(W/V)，优选 2 - 6 % (W/V)。

根据本发明，本发明药物中氨基酸、寡肽、多肽等物质可作为基本活性成分，单独与适当的药用载体组合使用即能实现本发明目的。

根据本发明，本发明药物还可选择性地含有可药用的、阴道可接受的碱性物质，用于直接中和阴道中的酸，可增强本发明药物的疗效。主要为弱碱性物质和强碱弱酸盐，例子有氢氧化钙、氢氧化镁，碳酸钠、碳酸氢钠、乳酸钠、枸橼酸钠、乙酸钠、碳酸钙、碳酸氢钾、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾，等等。优选的碱性物质为碳酸钠、碳酸氢钠、乳酸钠。

氨基酸的强碱盐如钠盐、钾盐具有较强的碱性，故只含一、二种氨基酸钠的本发明药物亦可实现部分本发明目的。

根据本发明，本发明药物还可选择性地含有有效量的抗真菌药



物，用于直接抑制、杀灭真菌，增强本发明药物对真菌性阴道炎的治疗效果。抗真菌药物的例子有酮康唑、曲康唑、伊曲康唑、氟康唑、以及核酸类药物如 5 - 氟胞嘧啶等。

根据本发明，本发明药物中还可选择性地含有天然药用植物提取物，如苦参、蛇床子、白花蛇舌草、金钱草、黄柏等的提取物。

本申请上文和下文提及的重量/体积含量 (W/V) 指每 100 毫升药剂中的克数。在液体剂型中，氨基酸或肽类成分可溶解或悬浮于一种或多种药用载体中，未溶解成分在施用于阴道时可在阴道环境中逐渐溶解。

本发明药物可按本领域技术人员已知的方法制备。

例如，当选用粘性胶体溶液剂型时，将有效组分例如多种氨基酸、酵母浸出粉与粘性辅料成分混匀，加蒸馏水、搅拌使活性组分溶解、粘性辅料成分溶胀呈均匀粘性胶状。加入碱性组分，调 pH 值 4.0 - 8.0，再经灭菌即可。灭菌可选用高压灭菌，也可采用间歇灭菌法。

当采用栓剂、片剂、泡腾片剂、或胶囊剂等时，氨基酸、寡肽、多肽等组分和/或碱性物质和/或抗真菌药物和/或天然药物提取物与其它药用载体可混匀，制粒、压片或分隔于不同的囊/微囊中。但应注意上述药剂中不含或仅含少量淀粉或其它糖类物质。

本发明还涉及上述的氨基酸、寡肽、多肽作为活性成分或辅料在制备减低阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎，特别是真菌性阴道炎的药物中的用途，以及作为阴道粘膜细胞营养因子在制备阴道局部用药剂中的用途。

本发明药物制备用途中的药物可用于减弱阴道的酸度，用于治疗阴道酸度异常增强（阴道分泌物 pH < 4.0）和高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎；还可作为阴道局部用抗真菌药剂的辅料，替代

淀粉、乳糖等糖类物质作为赋形剂，消除糖类物质使阴道酸度异常增强的不良影响，增强疗效。

氨基酸还可作为营养因子用于制备阴道局部用治疗药物或卫生保健药物，起促进阴道粘膜上皮细胞营养和修复的作用。

经体内体外实验证明，本发明药物能有效改变阴道细菌代谢、减少酸性代谢产物的产生，具有减弱阴道酸度的作用，可用于治疗阴道酸度异常增强，以及与阴道酸度异常增强相关的高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎。

因此，本发明还涉及一种减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强，以及与阴道酸度异常增强相关的高酸性阴道炎、特别是真菌性阴道炎的方法，其中包括给予有此需要的患者以治疗有效量的上述本发明药物。

本发明药物和本发明治疗方法中的给药方法是阴道内局部给药。如对于泡腾片剂可将其直接放置于阴道内或者将其溶于水或其它适宜溶剂后涂抹、洗涤阴道，对于粘性胶体溶液剂型的本发明药物采用直接施用于阴道内的给药方法；对于真溶液剂型的本发明药物，还可用于浸泡阴道塞，然后将用本发明药物浸泡的阴道塞放置于患者阴道内；对于洗剂、滴剂、气雾剂、片剂（无淀粉等糖类物质）、栓剂、胶囊等均可直接施用于阴道。

在本发明药物和本发明治疗方法中，每日氨基酸、寡肽、多肽等活性成分的总给药量可在很宽范围内变化，优选为 0.01 - 1.5g，更优选 0.1 至 1.0g，可分为一次或多次给药、如每日一至三次。

使用本发明药物治疗过程中最好每日观察病人临床症状并检测阴道 pH 值的变化，条件许可时还应做阴道分泌物涂片染色镜检了解菌群的变化，并根据病情变化调整用药量和疗程。病人症状消失或显著减轻，阴道 pH 值维持、稳定在 4.4 - 4.6 时应停药、或

减量、或小剂量维持给药。

在本发明的方法中，可以给予患者仅含本发明的氨基酸、寡肽、多肽等物质为活性成分的药物；也可给予同时含本发明的氨基酸、寡肽、多肽、和碱性物质作为活性成分的药物；还可给予含本发明的氨基酸、寡肽、多肽、碱性物质、抗真菌药物的本发明药物；以及可给予以本发明的氨基酸、寡肽、多肽为辅料成分的抗真菌药剂。或者仅将含本发明的氨基酸、寡肽、多肽的药物与适当的碱性物质药物和/或适当的抗真菌药物结合使用，本发明药物可与碱性物质和/或抗真菌药物同时给药，或先后给药，对给药顺序没有严格要求，只要在第一种药物的有效作用期间给予第二种药物即可。

使用本发明药物后可使患者的临床症状迅速缓解，阴道 pH 升高至 4.0 以上，阴道内真菌的量减少。

对于阴道酸度异常增强的病例，给予本发明药物治疗至症状减轻、阴道 pH 值维持、稳定在 4.4 - 4.6 时减量维持给药或停药；对于典型真菌性阴道炎病例、尤其是顽固性反复发作性真菌性阴道炎，可用含抗真菌药物的本发明药物至症状减轻、阴道 pH 值维持、稳定在 4.4 - 4.6 时减量维持给药或停药。

#### 本发明的最佳实施方式

下面用实施例对本发明进行更详细的描述，但应理解实施例仅用于说明本发明而不是限制本发明。所有以本发明的精神为宗旨进行的改动均应包括在本发明范围内。

#### 药剂实施例

##### 实施例 1

将 3.0g 复合氨基酸（谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸各 2.36mmol），酵母浸出粉 1.0g，碳酸氢钠 1.0g，黄原胶 1.6g 混匀，加入 100 毫升

蒸馏水，搅拌，使各组分溶解、黄原胶溶胀呈均匀粘性胶状，经灭菌即可。

#### 实施例 2

按下述配比称原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升本发明药物：

胰蛋白胨 5.0g，黄原胶 1.6g，蒸馏水足量。

#### 实施例 3

按下述配比称原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升本发明药物：

酵母浸出粉 3.0g，乳酸钠 1.5g，酮康唑 2.0g，黄原胶 1.8g，蒸馏水足量。

#### 实施例 4

将 3.0g 酵母浸出粉、1.0g 碳酸氢钠、1.6g 黄原胶混匀，加入 100ml 蒸馏水搅拌，使酵母粉和碳酸氢钠溶解、黄原胶溶胀呈均匀粘性胶状，经灭菌即可。

#### 实施例 5

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100ml 药剂。

下列氨基酸各 0.5mmol：谷氨酸，天门冬氨酸，异亮氨酸，羟脯氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，酪氨酸，缬氨酸，亮氨酸，脯氨酸，胱氨酸，苏氨酸，半胱氨酸，丙氨酸，甘氨酸，丝氨酸，赖氨酸，鸟氨酸，精氨酸，色氨酸，组氨酸，酵母浸出粉 1.0(W/V)；碳酸氢钠 1.0%(W/V)；黄原胶 1.6%(W/V)；水足量。调药剂 pH8.3。

#### 实施例 6

按下述配比称取原料，基本按实施例 1 的方法制备了 100ml 药剂。

下列氨基酸各 1.0mmol: 谷氨酸, 天门冬氨酸, 异亮氨酸, 蛋氨酸, 苯丙氨酸, 酪氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 脯氨酸; 2.0%(W/V) 酵母浸出粉; 1.5%乳酸钠(W/V); 1.5%(W/V)黄原胶; 水足量, 药剂 pH 调至 6.5

#### 实施例 7

按下述配比称取原料, 基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升药物:

下列氨基酸各 0.17mmol: 谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸、精氨酸、色氨酸、组氨酸;

碳酸氢钠 1.0g;

酮康唑 2.0g;

黄原胶 1.6g;

蒸馏水足量。

#### 实施例 8

按下述配比称取原料, 基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升药物:

下列氨基酸各 1.5mmol: 谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸;

下列氨基酸各 0.5mmol: 蛋氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸、精氨酸、色氨酸、组氨酸;

黄原胶 1.6g;

蒸馏水足量。

#### 实施例 9

按下述配比称取原料, 基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升

药物:

下列氨基酸各 1.5mmol: 谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸;

下列氨基酸钠各 0.2mmol: 蛋氨酸钠、酪氨酸钠、半胱氨酸钠、丙氨酸钠、甘氨酸钠、丝氨酸钠、赖氨酸钠、精氨酸钠、色氨酸钠、组氨酸钠;

伊曲康唑 2g

酵母浸出粉 0.8g;

黄原胶 1.6g;

蒸馏水足量。

实施例 10

按下述配比称取原料, 基本按实施例 1 的方法制备了 100 毫升药物:

下列氨基酸各 1.0mmol: 谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸;

下列氨基酸钠各 0.1mmol: 蛋氨酸钠、酪氨酸钠、半胱氨酸钠、丙氨酸钠、甘氨酸钠、丝氨酸钠、赖氨酸钠、精氨酸钠、色氨酸钠、组氨酸钠;

氯化钾 0.5mmol, 氯化镁 0.16mmol

核黄素 0.2ppm, 硫胺素 0.2ppm, 烟酸 0.2ppm, 泛酸钙 0.2ppm

氟康唑 2g

黄原胶 1.6g;

蒸馏水足量。

实施例 11 (水剂)

按如下配比称取原料, 配制了 100 毫升本发明的洗剂, 亮氨酸, 异亮氨酸, 苯丙氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸,

酸各 1.0mmol;

酪氨酸, 蛋氨酸, 半胱氨酸, 丙氨酸, 甘氨酸, 丝氨酸, 色氨酸各 0.3mmol;

水足量。

实施例 12 (水剂): 按如下配比称取原料, 配制了 100 毫升本发明的洗剂,

异亮氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸, 亮氨酸, 苯丙氨酸各 1.0mmol;

谷氨酸钠, 天冬氨酸钠各 1.0mmol;

蛋氨酸, 丙氨酸, 甘氨酸, 丝氨酸, 半胱氨酸, 酪氨酸, 色氨酸, 赖氨酸各 0.2mmol;

腺嘌呤, 鸟嘌呤, 尿嘧啶, 胞嘧啶各 0.1mmol;

维生素 C 200 毫克;

天然植物药提取液 100 毫升: 苦参、蛇床子、白花蛇舌草各 30 克, 加入 250 毫升、90 - 100 摄氏度水中浸泡 40 分钟, 再过滤去除有形成分即得植物药提取液。

实施例 13: 按如下配比称取原料, 配制了 100 毫升本发明的洗剂,

异亮氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸;

亮氨酸钠, 谷氨酸钠, 天冬氨酸钠, 苯丙氨酸钠各 1.0mmol;

酵母浸出粉 150 毫克;

克霉唑 1.5 克;

水足量。

实施例 14 (胶囊剂): 按下述配比称取氨基酸原料, 充分混匀后分装胶囊, 使每粒胶囊含氨基酸/氨基酸钠总重量 0.5 克, 制霉菌素 5 万单位:

亮氨酸, 异亮氨酸, 苯丙氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸各 1.0mmol;

酵母浸出粉 150 毫克;

制霉菌素 12 万单位

(注: 上述氨基酸、寡肽等的总重量约 1200 毫克)。

实施例 15 (栓剂):

按下述配比称取原料药, 以甘油明胶为基质(水、明胶、甘油三者的比例为水: 明胶: 甘油 = 10: 20: 70)、按本领域技术人员熟知的方法制成栓剂, 使每粒栓剂含氨基酸/氨基酸钠总重量 0.5 克, 咪康唑 0.1 克:

亮氨酸, 异亮氨酸, 苯丙氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸, 谷氨酸钠, 天冬氨酸钠各 1.0mmol;

酵母浸出粉 150 毫克;

咪康唑 0.24 克;

栓剂基质。

实施例 16 (软膏剂): 按照如下配比称取原料, 以甘油明胶(甘油含量 10 - 30 %, 明胶含量 1 - 3 %)为基质, 按本领域技术人员熟知的方法配制成软膏剂;

亮氨酸, 异亮氨酸, 苯丙氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸各 1.0mmol;

酵母浸出粉 150 毫克;

软膏基质 12 克

实施例 17 (片剂): 按照如下配比称取原料, 以黄原胶或明胶做为粘合剂、碳酸氢钠做为崩解剂、硬脂酸镁为润滑剂, 按本领域技术人员熟知的方法配制成泡腾片剂, 使每片含氨基酸、寡肽、多肽类物质的总量为 0.5 克、酮康唑 0.1 克, 注意其中不加糖和淀



粉;

亮氨酸, 异亮氨酸, 苯丙氨酸, 缬氨酸, 脯氨酸, 苏氨酸, 谷氨酸, 天冬氨酸各 1.0mmol;

酵母浸出粉 150 毫克;

酮康唑 0.24 克

实施例 18 (胶囊)

按下述配比称取氨基酸原料, 充分混匀后分装胶囊, 使每粒胶囊含谷氨酸钠 0.5 克, 制霉菌素 5 万单位:

谷氨酸钠 500 克

制霉菌素 5000 万单位

实施便 19 (栓剂):

按下述配比称取原料药, 以甘油明胶为基质(水、明胶、甘油三者的比例为水: 明胶: 甘油 = 10: 20: 70)、按本领域技术人员熟知的方法制成栓剂, 使每粒栓剂含谷氨酸钠、天冬氨酸钠各 0.25 克, 咪康唑 0.1 克:

谷氨酸钠 250 克

天冬氨酸钠 250 克

咪康唑 100 克

栓剂基质

实施例 20

按下述配比称取原料, 基本按实施便 1 的方法制备了 100 毫升药物:

下列氨基酸钠各 1.0mmol: 谷氨酸钠、天冬氨酸钠、异亮氨酸钠、苯丙氨酸钠、缬氨酸钠、亮氨酸钠、脯氨酸钠、苏氨酸钠;

下列氨基酸钠各 0.1mmol: 蛋氨酸钠、酪氨酸钠、半胱氨酸钠、丙氨酸钠、甘氨酸钠、丝氨酸钠、赖氨酸钠、精氨酸钠、色氨酸钠、

组氨酸钠;

氯化钾 0.5mmol, 氯化镁 0.16mmol

腺嘌呤 0.2mmol, 鸟嘌呤 0.2mmol, 尿嘧啶 0.2mmol, 胞嘧啶各 0.1mmol;

核黄素 0.2ppm、硫胺素 0.2ppm, 烟酸 0.2ppm, 泛酸钙 0.2ppm

黄原胶 1.6g;

蒸馏水足量。

以下参照下列实验实施例说明本发明药剂或方法的有效性。

典型病例研究

试验实例 1

病例 1, 女性, 32 岁。阴部瘙痒伴疼痛 2 年, 以月经前为重, 来月经后减轻。多次就诊为“真菌性阴道炎”, 经抗真菌治疗、及阴道冲洗后好转, 但停药后又复发。经本发明人取阴道分泌物检查, 测  $\text{pH} < 3.8$ , 涂片染色镜检查见真菌孢子。诊断为“高酸性阴道炎合并真菌性阴道炎”。给予实施例 1 的本发明的药剂, 每次 3ml, 每日两次。用药一天症状显著减轻, 分泌物减少, 用药三天外阴瘙痒消失, 测阴道分泌物  $\text{pH}$  为 4.4, 涂片染色检查真菌孢子未查见, 遂停药。但月经后 2 周阴道  $\text{pH}$  又  $< 4.0$ , 但症状显著较以前减轻, 再给本发明药剂 1ml、每日两次治疗, 使症状消失。如此治疗 3 月后未再复发。

试验实例 2

病例 2, 女性 30 岁。外阴瘙痒、白带增多伴性交痛 1 年余。患才于 1 年前无明显诱因出现外阴瘙痒、灼痛, 月经前为著, 严重时坐立不安。伴白带增多、性交痛。多次在就诊均为“真菌性阴道炎”。先后用制霉菌素泡腾片、达克宁栓(酮康唑)局部用药以及口服氟康唑等, 用药时症状明显减轻, 但停药后或者月经后病情又

逐渐出现、加重。经本发明人取阴道分泌物检查，测  $\text{pH} < 3.8$ ，涂片染色镜检未见真菌孢子与真菌菌丝，诊断为“高酸性阴道炎”。给予实施例 2 的本发明药剂，每次 4ml，每日两次，用药一天后外阴瘙痒即显著减轻，白带开始减少，测阴道分泌物  $\text{pH}$  值为 4.0。继续用药 3 天，测阴道分泌物  $\text{pH}$  为 4.4。遂减量维持，2 月后彻底治愈，未再复发。

### 试验实例 3

病例 3，女性 28 岁。外阴瘙痒、灼痛、白带增多伴有豆腐渣样凝块半年多。曾多次诊断为“真菌性阴道炎”，抗真菌药物治疗可控制病情，但不能停药。经本发明人检查，其阴道分泌物  $\text{pH} < 3.8$ ，阴道分泌物中查见大量真菌菌丝。给予实施例 3 的本发明药剂，每次 3ml，每日两次。用药二天，瘙痒、灼痛显著减轻，白带减少、豆腐渣样凝块消失。查阴道酸度减弱、分泌物  $\text{pH} 4.0$ ，未查见真菌，继续用药至阴道分泌物  $\text{pH}$  至 4.4 停药。

### 试验实例 4

病例 4，女性，38 岁。反复阴部瘙痒 1 年多，以月经前为重，月经后减轻。经本发明人取阴道分泌物检查，测  $\text{pH} 3.8$ ，涂片染色镜检查见真菌孢子。诊断为“阴道酸度过高伴真菌感染”。给予实施例 8 的药物，每次 3ml、每日两次。用药一天症状显著减轻，分泌物减少，用药三天外阴瘙痒消失，测阴道分泌物  $\text{pH}$  为 4.4，涂片染色检查真菌孢子未查见，遂停药。

### 试验实例 5

病例 5，女性 27 岁。反复外阴灼痛、伴有豆腐渣样凝块半年。经本发明人检查，其阴道分泌物  $\text{pH} < 3.8$ ，阴道分泌物中查见真菌孢子和菌丝。给予实施例 11 的本发明药物，每次 10ml，每日二次。用药三天瘙痒、灼痛等症状显著减轻，白带减少、无豆腐渣样

凝块。阴道拭子 pH 值 4.0，未查见真菌。减量为每天给药一次，两天后复查阴道拭子 pH 值 4.4，遂停药。

### 试验实例 6

#### 本发明药剂的体外实验

#### 实验方法：

(1) 准备药剂：分别选用酵母浸出粉、黄原胶，按照前述制备方法，准备下述药剂。为了能考察蛋白质水解物组分单独作用对阴道细菌产酸的影响，本实验药剂中未加入乳酸钠或碳酸氢钠。在本实验药剂中另添加 1 % 的麦芽糖作为碳源。

A. 酵母浸出粉 1.0%(W/V)、麦芽糖 1 % (W/V)、黄原胶 1.6%(W/V), pH6.7

B. 酵母浸出粉 5.0%(W/V)、麦芽糖 1%(W/V)、黄原胶 1.6%(W/V), pH6.7

上述药剂经灭菌处理后分装试管，每管 5ml，备用。

(2) 准备标本液：取阴道分泌物 pH 值 <4.0 的患者的阴道拭子，立即洗脱于 2ml 灭菌大豆胰酶蛋白胨培养液中洗脱成混悬液，即为标本液。该分泌物经涂片染色镜检，以革兰氏阳性杆菌为主，阳性球菌、阴性杆菌极少。

(3) 立即接种上述刚准备好的标本液于药剂管中，每管接种 10ul，混匀，置 37 摄氏度、烛缸法厌氧培养，分别于 10 小时、24 小时测培养物 pH 值，并取培养物涂片染色观察。

结果：如表所示，含酵母浸出粉的量为 1.0% 的本发明药剂对阴道菌的产酸似无明显抑制作用，培养 10 - 24 小时培养物 pH 值下降至 4.1；而含酵母浸出粉的量为 5.0 % 的本发明药剂对阴道菌产酸则有明显抑制作用，培养 10 - 24 小时培养物 pH 值为 5.1。

药剂中酵母 浸出物 ( % )	标本中药剂		培养 10 小时		培养 24 小时	
	细菌	pH	pH	细菌	pH 值	细菌
1 %	G+b	6.7	6.5	G+b	4.1	G-b, G+c
5 %	G+b	6.7	6.5	G-b	5.1	G+c, G-b

结论: 酵母粉含大量氨基酸、寡肽等蛋白质水解物、维生素等。本实验中含较高酵母浸出物含量的本发明药剂对阴道革兰氏阳性杆菌产酸甚至生长都有抑制作用, 证明氨基酸、寡肽等蛋白质水解物即可减少阴道细菌产酸。

#### 工业实用性

本发明依据理论上对单纯阴道酸度过高本身即可引起“高酸性阴道炎”并可诱发真菌性阴道炎这一重要发现, 对真菌性阴道炎、高酸性阴道炎提出了全新的治疗概念。与现有的治疗真菌性阴道炎的治疗手段比较, 本发明药物的疗效和根治率提高, 甚至用不含任何抗真菌药物的本发明药物, 也可治愈部分阴道真菌感染, 这对于现有技术来讲是很难想象的。

## 权利要求

1. 一种减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎或真菌性阴道炎的药物，其中含有下列一种或多种成分：氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽；以及一种或多种药用载体。
2. 根据权利要求1的药物，其中所述氨基酸和/或其盐为选自下组的氨基酸和/或其盐：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、赖氨酸、精氨酸、色氨酸、组氨酸。
3. 根据权利要求2的药物，其中所述氨基酸和/或其盐为选自下组的氨基酸和/或其盐：谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬氨酰胺、异亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、苏氨酸。
4. 根据权利要求1的药物，其中所述生理上可接受的氨基酸盐为氨基酸的钠盐、钾盐、钙盐、镁盐。
5. 根据权利要求4的药物，其中所述生理上可接受的氨基酸盐为氨基酸的钠盐。
6. 根据权利要求1的药物，其中的寡肽、多肽是指胰蛋白胨或酵母浸出粉所含寡肽、多肽。
7. 根据上述权利要求中任一项的药物，其中还含有可药用碱性物质。
8. 根据权利要求7的药物，其中所述碱性物质为碳酸钠、碳酸氢钠或乳酸钠。
9. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其中还含有抗真菌药物。
10. 根据权利要求9的药物，其中的抗真菌药物是咪康唑、酮

康唑、克霉唑、曲康唑、伊曲康唑、氟康唑、5-氟胞嘧啶或制霉菌素。

11. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其中还含有天然药用植物提取物。

12. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其为粘性胶体剂型、洗剂、片剂、泡腾片剂、栓剂、乳剂、软膏剂或微囊剂。

13. 根据权利要求12的药物，其为粘性胶体剂型。

14. 根据权利要求13的药物，其中以黄原胶为粘性胶体基质。

15. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其中的氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽是作为有效成分、辅助成分或辅料。

16. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其中氨基酸、生理上可接受的氨基酸的盐的总含量为30 - 350mmol/L。

17. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其中氨基酸、生理上可接受的氨基酸的盐的总含量为80 - 200mmol/L。

18. 根据上述权利要求中任何一项的药物，其中氨基酸、氨基酸盐、寡肽、多肽的总含量为0.5 ~ 15 % 重量/体积。

19. 一种或多种选自下列的物质，包括氨基酸、生理上可接受的氨基酸盐、寡肽、多肽，作为有效成分、辅助成分或辅料在制备减弱阴道酸度的药物、制备阴道局部用抗真菌药物、以及作为阴道粘膜细胞营养因子在制备阴道局部用药物中的用途。

20. 根据权利要求1 - 19的药物用于减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、真菌性阴道炎和高酸性阴道炎中的用途。

21. 一种减弱阴道酸度、治疗阴道酸度异常增强、高酸性阴道炎、真菌性阴道炎的方法，其中给予有此需要的主体以治疗有效量的权利要求1 - 18的任一项的药物。





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN99/00059

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6): A61K31/195, 38/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(6): A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNPAT

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

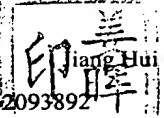
WPI(Derwent), CNPAT(CN), JOPAL(JP)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP240980(Euroceltique SA), 28. 10. 1987, Claims	1-6, 19
X	JP2124087(Kishitsu Ryubun Shinyoto), 11. 5. 1990, WPI/Derwent Abstract	1-6, 19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 26. 7. 1999	Date of mailing of the international search report <b>05 AUG 1999 (05. 08. 99)</b>
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer  Telephone No. 86-10-62093892

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN99/00059

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos: 20, 21  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
methods for the treatment or diseases according to Rule 39 (iv).
2. ☐ Claims Nos:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN99/00059

EP0242980

28. 10. 1987

DK152287

27. 09. 1987

AU7069287

01. 10. 1987

JP62234017

14. 10. 1987

US4804674

14. 02. 1989

CA1292696

03. 12. 1991



# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN99/00059

## A. 主题的分类

IPC(6): A61K31/195, 38/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC(6): A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI(Derwent), CNPAT(CN), JOPAL(JP)

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	EP240980 (Euroceltique SA), 28. 10. 1987, 权利要求	1-6, 19
X	JP2124087 (Keishitsu Ryubun Shinyoto), 11. 5. 1990, WPI/Derwent 文摘	1-6, 19

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

26. 7. 1999

国际检索报告邮寄日期

05. 8月 1999(05. 08. 99)

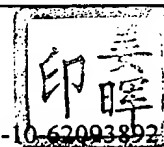
国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

受权官员



电话号码: 86-10-62093892

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN99/00059

第I栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第1项)

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求(编号): 20, 21

因为它们涉及到不要求本国际检索单位检索的主题, 即:  
细则39条(iv)规定的人体或动物体的治疗方法。

2. ☐ 权利要求(编号):

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以至于不能进行任何有意义的国际检索,  
具体地说:

3. ☐ 权利要求(编号):

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第2项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了所要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求都进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分所要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求(编号):

4. ☐ 申请人未按时缴纳所要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首先提到的发明; 包含该发明的权利要求是(编号):

关于异议的说明: ☐ 申请人的异议书随附加检索费同时提交。

☐ 支付附加检索费时未提交异议书。

# 国际检索报告

关于同族专利成员的情报

国际申请号

PCT/CN99/00059

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
EP0242980	28. 10. 1987	DK152287	27. 09. 1987
		AU7069287	01. 10. 1987
		JP62234017	14. 10. 1987
		US4804674	14. 02. 1989
		CA1292696	03. 12. 1991

